

1960

Karl. Wegmann



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwalm)

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON RELAXIN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

KARL WEGMANN

Vreden/Westf.

Mainz 1961

Dekan:

Prof. Dr. H. Leicher

Referent:

Prof. Dr. W. Langreder

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64 - 66

MEINER GUTEN MUTTER
IN LIEBE
UND DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

- A. Einleitung
- B. Ergebnisse und Untersuchungen über Relaxin
 - 1. Entdeckung
 - 2. Chemie
 - 3. Vorkommen
 - 4. Bildungsstätte
 - 5. Wirkungsweise und Kritik
 - 6. Versuche mit Relaxin an der Symphyse
 - 7. Histologische Studien an der Symphyse
 - 8. Wirkung auf den Uterus
 - 9. Einfluß auf die Cervix
 - 10. Morphologie und Funktion der Cervix
 - 11. Mikroskopische Auswertung des Relaxineinfluß auf den Cervico-vaginalkanal beim Meerschweinchen
 - 12. Wirkung auf das kollagene Beckengewebe
 - 13. Relaxineffekt auf die Brustdrüse
 - 14. Diurese und zelluläre Blutzusammensetzung
 - 15. Toxizität
- C. Zusammenfassung

EINLEITUNG

In der Geschichte der Geburtshilfe nimmt die Beobachtung über die Funktion des Beckenbodens eine wichtige Stelle ein. Starke Muskeln und ein straffer Bindegewebsapparat setzen seiner Öffnung beim Menschen einen noch höheren Widerstand entgegen, als es unter den Vierfüßern beobachtet wird. (Ulfelder, Morton. Elftman) Praktische Bedeutung gewinnt diese Überlegung, wenn man näher auf die Schwangerschaftsveränderungen im Beckenbereich und den Geburtsablauf eingeht. Muskulatur und Bindegewebe erfahren in dem betroffenen Bereich schon vor der Geburt eine starke Hyperplasie und Erweichung. Besonders zeigt auch das kollagene Bindegewebe eindrucksvolle Quellungserscheinungen. (Langreder)

Für das Geburtseignis rücken zwei Vorgänge besonders ins Blickfeld. Einmal wird der Uterus gegen Ende der Schwangerschaft immer empfindlicher gegenüber Wehenmitteln. Dabei ist es wichtig zu wissen, daß diese wenn nötig zur Geburtseinleitung und Wehenunterstützung steuerbar zugeführt werden können. Oxytocin, das wichtigste Mittel dieser Art, ist heute klinisch und chemisch bekannt. (Haller, Bosch, Käser, Morari). In dieser Arbeit soll darauf aber nicht weiter eingegangen werden.

Zum anderen bleibt der Halsteil (Cervix) trotz der allgemeinen Auflockerung des Uterus und seiner Umgebung relativ fest und derb. Unter der Geburt erfährt der Gebärmutterverschluß gemeinsam mit dem Beckenausgang in kurzer Zeit maximale Gewebsverschiebungen. Durch psychisch beeinflussbare Entspannung, (Lukas) die richtige Lagerung einer Gebärenden und wirksame medikamentöse Hilfe kann der Arzt den natürlichen Abwehrschmerz dämpfen und eine sinnvolle physiologische Erweichung und Erweiterung des Geburtskanals unterstützen. Beim Ausbleiben eines glatten Austrittsmechanismus kann durch operative Maßnahmen (Episiotomie, Sektio etc.) eingegriffen werden.

Alte Vorstellungen über ein Knochenwachstum während jeder Schwangerschaft (Löschke) und einen rein mechanischen Dehnungsvorgang des Beckens unter der Geburt haben nur historische Bedeutung. (Lang, Haslhofer, Fick, Putschar). Anfang dieses Jahrhunderts beobachtete man zum ersten Male nicht mechanisch bedingte Symphysenerweiterungen bei Menstruation,

Schmerzempfindungen im Beckenbereich und schon zu Beginn einer Schwangerschaft. (Godwait, Osgood, Chamberlain, Lundquist, Lynch, Abramson et al., Thomas u. a.). Es ist heute bekannt, daß hierbei neben unverkennbar mechanischen Ursachen den weiblichen Geschlechtshormonen besondere Bedeutung zukommt.

Schon wenige Jahre nach der Entdeckung des Follikelhormons durch Doisy und Butenandt (1923) hatte die einschlägige Literatur einen fast unübersehbaren Umfang angenommen. (Wehefritz, Gierhake). Die wichtigsten Hormone dieser Gruppe sind Östradiol, Östriol und Östron. Sie werden kurz östrogene Hormone oder Östrogene genannt. Im besonderen zeigen Vagina und Uterus unter ihrem Einfluß eklatante Veränderungen (Wenner, Allen, Doisy, Sellheim, Butenandt). Als wichtigstes unterliegt die Proliferation der Uterusschleimhaut dem Einfluß der Östrogene. Daneben standen Wehenanregung und viele andere Dinge im Blickfeld der Untersuchungen (Sievers, Schenz, Lauros, Kyriakis, Bauer, Gavanden, Schrank, u. a.). Etwa um die gleiche Zeit setzten Studien ein über das Corpus - Luteum - Hormon oder Progesteron (Butenandt, Allen, Corner, Clauberg). Diesem obliegt vornehmlich in den ersten Monaten einer Schwangerschaft die Erhaltung des Lebens (Fraenkel). Es wird eine Bremswirkung der östrogenen Hormone auf das oben erwähnte Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin diskutiert. (Fels, Comer, Allen, u. a.). Zusammenfassend sind beide Sexualhormone wichtig für eine junge Gravidität:

Die Östrogene bringen die Uterusschleimhaut und -muskulatur zum Wachstum und geben dem befruchteten Ei eine Nidationsmöglichkeit. Das Corpus - Luteum - Hormon hält die Frucht in den ersten Monaten am Leben.

Zur Untersuchung steht in dieser Arbeit die Frage, ob ein schwangerer Organismus selbst Substanzen bereit stellt, die spezifisch die Auflockerungsvorgänge im Gewebe des Durchtrittsgebietes einleiten. An erster Stelle sind hier wieder die Östrogene und das Progesteron zu nennen, die quantitativ in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft von den Choriongonadotropinen der Plazenta in weit stärkerem Maße vertreten werden. Als wirksame Unterstützung durch medikamentöse Zufuhr helfen die zahlreichen Spasmolytika. Neuordnungs werden Hyaluronidaseinjektionen empfohlen, um das betroffene Gewebe dehnbarer zu machen (Belz). Die wirksamste Maßnahme unter der Geburt bleibt daneben ein Dammschutz, der das Durchtrittstempo des Kindes gut bestimmt, und so häufig grobe Verletzungen verhindert.

ENTDECKUNG DES RELAXIN

Der französische Physiologe Le Gallois hatte 1812 erstmalig auf eine intrapartum beobachtete Erschlaffung der Symphyse bei Meerschweinchen hingewiesen, die bei diesen Tieren besonders stark ins Auge fällt. Hisaw stellte 1926 aus Ovarien schwangerer Schweine einen Extrakt her, mit dem er dieselbe Auflockerung und Erweiterung der Schamfuge bei kastrierten weiblichen Tieren erzielte. Die noch nicht kristallisierte Substanz nannte er Relaxin. Als biologische Maßeinheit (G P U = Meerschweincheneinheit) bezeichnet man die Menge Relaxin, die bei $\frac{2}{3}$ der genannten Tiere ein Auseinanderweichen der Symphysenknöchelgrenzen erkennen ließ. Vorbehandelt wurde mit Östrogenen. (Abramowitz et al., Fevold, Hisaw, Meyer).

CHEMIE

Die Wirkung des Relaxin scheint auf Disulfidgruppen von Aminosäuren (Cystein) und freien Carboxylgruppen zu beruhen. Frieden und Hisaw schließen dabei auf ein Polypeptid oder niedermolekulares Eiweiß. Im elektrischen Feld lassen sich verschiedene Fraktionen gewinnen (Frieden, Noall). Zum Unterschied von den oben genannten Hormongruppen (Östrogene und Progesteron) besitzt Relaxin also keine Steroidnatur.

VORKOMMEN

Die Relaxinkonzentration im Blut von Kaninchen (Zarrow 1947) nimmt während der Schwangerschaft langsam zu und fällt innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt auf den Nullwert ab (Marder, Hisaw 1951). Bei diesen Tieren können dabei Plazenta, Uterus und Vagina Konzentrationen von 10 G P U / ml aufweisen. (Zarrow, Rosenberg)

Bei Frauen beträgt der höchste Gehalt während der Schwangerschaft 2 GPU/ml im Blut (s. Abb. 1), während im übrigen menschlichen Gewebe nur Spuren dieser Substanz zu finden sind. Bei Eklampsie und Diabetes tre-

ten angeblich Störungen in der Relaxinproduktion auf (Zarrow, Holmstrom, Salhanick). Das nachstehende Vorgehen zeigt die Möglichkeit, Relaxin aus den verschiedensten Geweben zu extrahieren:

1. Gewebszermahlen in einer geeigneten elektrischen Mühle;
2. Versetzen mit einer 4%igen NaCl-Lösung a. 4 Volumina oder b. 1 Volumen;
3. Dialysieren gegen eine gleichvolumige 95%ige Äthanollösung;
4. Zentrifugieren des über dem Filtrierpapier zurückgebliebenen Extraktes;
5. Ausflocken der dispersen Phase mit 4 - 5 Volumina Aceton aus der im oberen Teil des Gläschens befindlichen Lösung;
6. Wiederauflösen in destilliertem Wasser mit Fettlösungsmitteln (Benzin, Benzol, Äther, Aceton, Tetrachlorkohlenstoff)

nach Felton (J. Pharm. exp. therap. 107, 1953 (160)).

BILDUNGSSTÄTTE

Als Produktionsstätte des Relaxin scheint je nach Tierart Plazenta, Uterus und das Ovarium in Frage zu kommen (Hisaw 1926, Herrick, Zarrow 1946). Die Entfernung des Eierstocks am 40. Tag einer Schwangerschaft konnte beim Meerschweinchen die Symphysenerschlaffung nicht verhindern (Herrick, Courier). Dabei verweist man auf die Plazenta als Relaxinquelle. Sie scheint auch beim Kaninchen während der Schwangerschaft Gewähr für eine ausreichende Relaxinproduktion zu geben. Die Blutkonzentration bleibt nämlich um 10 GPU/ml, wenn man die Frucht nach sehr frühzeitiger Kastration des Muttertieres mit Progesteron am Leben hält (Hisaw 1950).

Auf den Uterus deuten genauere Versuche an anderen Tieren. Hisaw gab ovariectomierten nicht schwangeren Kaninchen 9 Tage lang Progesteron und fand 1 Meerschweincheneinheit Relaxin in 5 ml Serum. Das entspricht einer 9 Tage alten Schwangerschaft. Der Relaxinnachweis scheiterte, wenn man zusätzlich den Uterus entfernte. Ähnliche Ergebnisse liegen auch aus entsprechenden Versuchen an Meerschweinchen vor (Hisaw 1950).

Bei vergleichenden Versuchen unterscheidet sich die Maus von Kaninchen und Meerschweinchen. Auch bei ihr gilt als Test die Erweiterung des knöchernen Beckenringes bei Vorhandensein von Relaxin. Wenn man nun schwangeren Mäusen die Ovarien entfernt und die Frucht auf oben genannte

Relaxin in GPU / ml

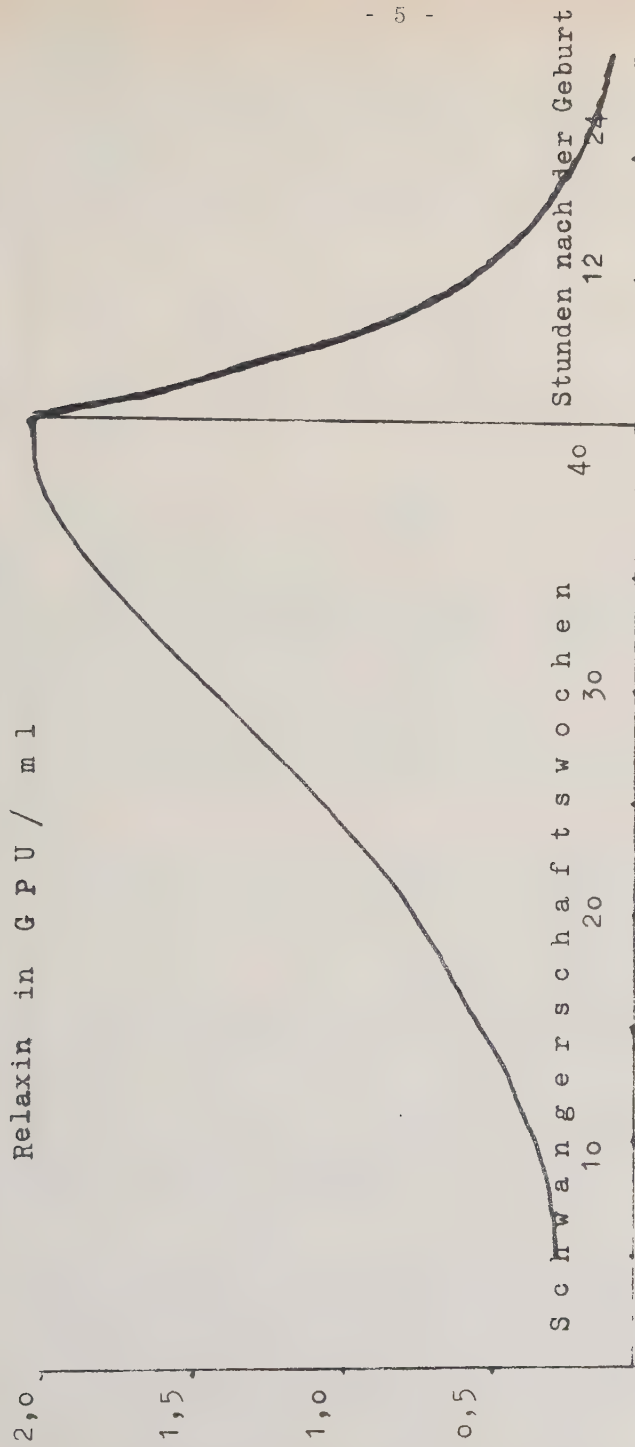


Abb.: 1 Relaxinkonzentration im Blut gesunder schwangerer Frauen nach
Zarrow, Holmstrom, Salhanick:

Journal of clinical Endocrinology 15, 1955 (22)

B: R - s 1

A: x - 4

1,0

Symphyseenerweiterung in mm

0,8

0,6

0,4

0,2

1,0

0,8

0,6

0,4

0,2

Menge in Meerschweinchenheiten

0,2 0,4 0,6 0,8

50 100 150 200

Abb. 2 : Relaxinwirkung auf die Mäusesymphyse in mm mit verschiedenen Extraktionsmethoden aus Ovarien schwangerer Schweine gewonnenem Substrat.

Methode A: x 4 ; Methode B : R - S 1

nach Kliman, Salhanick, Frieden, Hisaw (Endocrinology 51, 1953 (402))

Weise erhält, bleibt die Symphyse geschlossen (Hall 1949). Man vermutet, daß bei diesen Tieren die Relaxinproduktion im Ovar auf den Reiz einer vorhandenen Plazenta statthat (Hall 1947, Newton). Auch beim Schwein ist das Ovar die wichtigste Gewinnungsquelle des Relaxin (Hisaw, Zarrow).

WIRKUNGSWEISE UND KRITIK

Die Hauptwirkung des Relaxin soll die Erweiterung des Symphysenspalt es beim Meerschweinchen sein. Daneben kommt als wichtigstes Untersuchungsobjekt die Maus in Frage.

Es waren oft Zweifel an der Existenz und Spezifität des Relaxin aufgetommen. Östrogene und das Progesteron allein oder in Kombination vermochten beim Meerschweinchen die Symphysenerweiterung herbeizuführen (de Fremery, Brouha, Dessau, Möhle, Fels, Fugo, u.a.). Die zusätzliche Gabe von Progesteron konnte den Effekteintritt merklich beschleunigen. Diese Behandlung führte in ungefähr 17 Tagen zum Erfolg. Östrogene allein benötigen demgegenüber 20-25 Tage, in hohen Dosen gegeben. In einer vergleichenden Versuchsreihe wurde nach 4 Tagen Vorbehandlung mit Östrogenen eine Injektion Relaxin appliziert, die schon innerhalb von 6 Stunden zu einer Erweiterung des Symphysenspalt es führte. (Zarrow 1946 u. 1948).

Die Stellung des Progesteron ist dabei noch nicht ganz geklärt. Es wurde schon oben erwähnt, daß als Produktionsstätte des Relaxin eventuell der Uterus in Frage kommt. Zarrow nimmt an, daß das Progesteron die Gebärmutter zur Sekretion von Relaxin stimuliert. Es sei hier angeführt, daß auch in anderem Zusammenhang die Gebärmutter als endokrines Organ angesehen wird. So sollen zum Beispiel nach Herausnahme des Uterus im Ovar deutliche Degenerationserscheinungen auftreten (Regad, Tenny et al., Hetz, Laforet).

Die angeblich spezifische Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Schamfuge des Meerschweinchen s (Courrier 1941) wurde bald tierexperimentell widerlegt (Frhr.v. Massenbach)

Man muß heute noch annehmen, daß Relaxin auch in seiner Wirkung keine einheitliche Substanz ist. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß man im elektrischen Feld verschiedene Fraktionen voneinander trennen kann. Auch

im biologischen Tierversuch sieht man deutliche Unterschiede, je nachdem Relaxin aus dem Serum schwangerer Kaninchen (PRS) oder den Ovarien trächtiger Schweine gewonnen wurde (Kliman, Salhanick, Zarrow). Dasselbe ist der Fall, wenn man Relaxin aus den Ovarien schwangerer Schweine mit verschiedenen Extraktionsmethoden gewinnt und an Mäusen untersucht (Kliman, Salhanick, Frieden, Hisaw). Für die subtilen Röntgenaufnahmen wurde ein zahnärztlicher Aufnahmeapparat benutzt (s. Abb. 2). Es bleibt hier noch ein weites Untersuchungsfeld.

VERSUCHE MIT RELAXIN AM SYMPHYSENSPALT

Zur Prüfung der Wirkung des Relaxin auf die Symphyse wurden in eigenen Tierexperimenten junge weibliche Meerschweinchen verwandt, die sicher nicht geboren hatten. Ihr Gewicht betrug 350 - 400 gr. In mehreren Röntgenaufnahmen kamen die Veränderungen am Schamfugenspalt in Vergleich.

Methodik

Die Versuchsanordnung für die Aufnahmen wurde in der von Möhle angegebenen Weise hergerichtet. Außerdem erhielten die Tiere eine kurze Äthernarkose. Belichtet wurde 1,0 Sek. bei 20 cm Fokus - Plattenabstand. Die übrigen Werte waren 60 bzw. 70 KV - Spannung und 30 m AS - Stromstärke. Diese Werte haben bei allen Aufnahmen Gültigkeit, so daß direkt vergleichbare Maßstäbe anzulegen sind. Alle Versuche liefen gleichzeitig nebeneinander her. Die Injektionen wurden subkutan verabreicht. In der folgenden Übersicht ist das Vorgehen kurz dargestellt: (Üb. 1)

Zahl Meerschweinchen 350 gr.

3 Kontrolle

Abb. 3

2 8 Tage je 5 mg Follikelhormon¹

Abb. 4 a u. b

5 8 Tage je 1 mg Follikelhormon am 9. Tag 4000 GPU Relaxin²

Abb. 5 a u. b

3 1 Tag 6000 GPU Relaxin

Abb. 6

Üb. 1

1) verwandt wurde Follikosid: Östradiol-buteryl-essigsäureester (Hersteller: C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim)

2) verwandt wurde Releasin: wasserlöslicher Ovarienextrakt schwangerer Schweine (Hersteller: Warner - Chilcott; Laboratories Div. Morris Plains, New York)

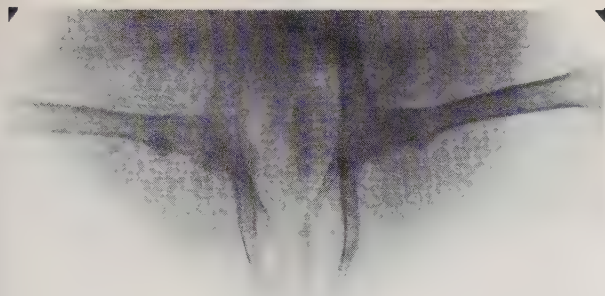


Abb. 3 :
Meerschweinchen-
symphyse eng.
kontrollier.

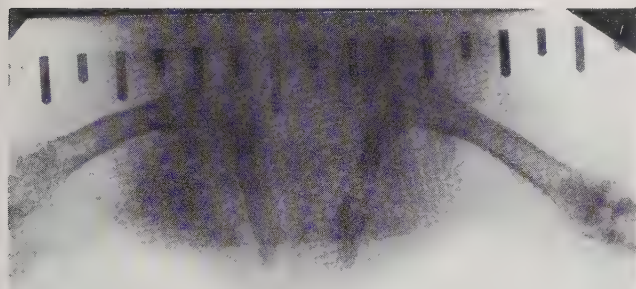


Abb. 4 a :
Meerschweinchen-sym-
physe.
8 Tage je 5 mg Östradiol.
12 Std. nach der letzten
Injektion.

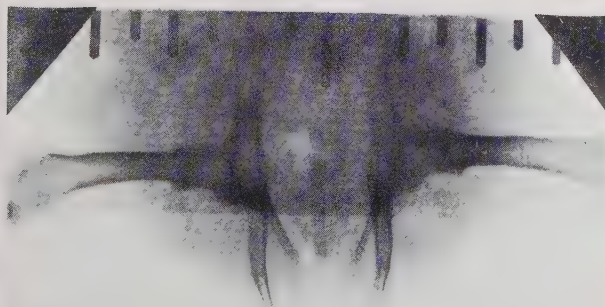


Abb. 4 b :
Meerschweinchen-
symphyse.
8 Tage je 5 mg Östradiol.
36 Std. nach der letzten
Injektion.

Nur mit östrogenen Hor-
monen behandelte Tiere
zeigen schon nach 36
Stunden einen deutlichen
Rückgang in der Symphy-
senweite (Abb. 4 b)

Abb. 5 a:

Meerschweinchensymphyse.
8 Tage je 1 mg Östradiol,
am 9. Tg. 4000 GPU
Relaxin. 12 Std. nach der
letzten Injektion.

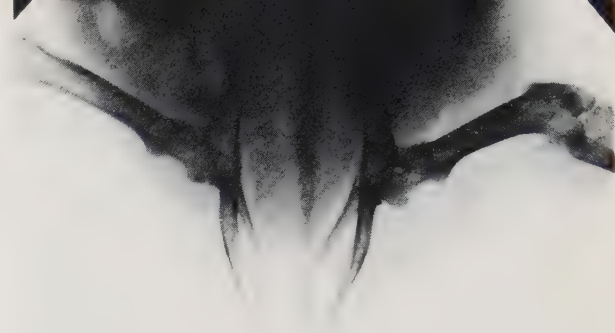


Abb. 5 b:

Meerschweinchen-
symphyse. Dieselbe Be-
handlung wie Abb. 5 a.
36 Std. nach der letzten
Injektion.

Mit geringer Östrogen-
vorbehandlung ist die
Weite des Symphysen-
spaltes nach Relaxin-
applikation sicher und
noch 36 Stunden später
dauerhaft.

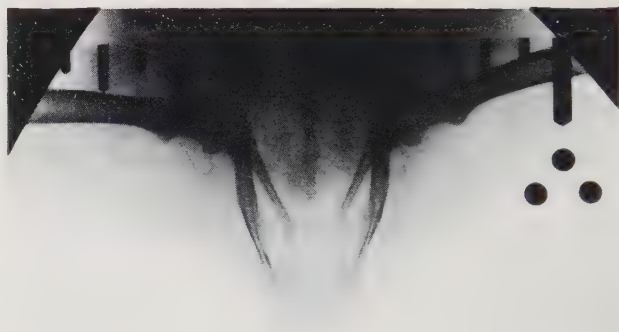
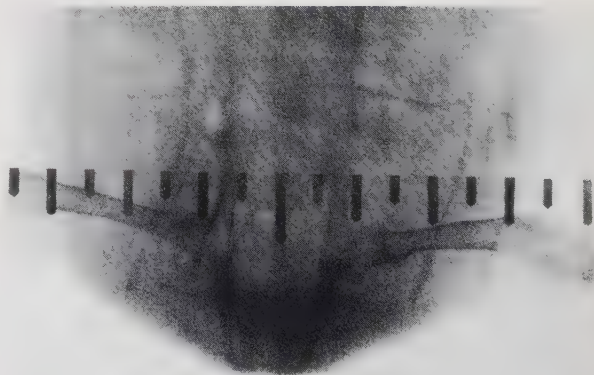


Abb. 6 :

Meerschweinchensym-
physe.

1 Tag 6000 GPU Relaxin.
12 Std. nach der letzten
Injektion.

Schwache Symphysen-
erweiterung.



Ergebnisse

Neben den Kontrolltieren erhielt eine erste Serie von Tieren 8 Tage 5 mg östrogenes Hormon. Die Abb.4 a und b zeigen, daß hohe Dosen Östrogene nach einiger Zeit eine starke Symphysenerweiterung herbeiführen. Die Vergleichsabbildungen, die einen Tag nach der ersten Aufnahme gemacht wurde, lassen aber schon einen Rückgang in der Weite des Symphysenspaltes erkennen.

Die Abb.5a und b lassen sehen, daß bei geringer Zufuhr von östrogenen Hormonen (8 Tage je 1 mg Östradiol) die Gabe von Relaxin einen raschen und länger anhaltenden Erfolg hat.

Im letzten Versuch wurde nur Relaxin injiziert. Es ist eine schwächere Erweiterung der Symphyse zu erkennen. (Abb.6). Es genügt also unter Umständen der physiologisch normale Gehalt an weiblichen Geschlechtshormonen, um beim Meerschweinchen größere Mengen Relaxin wirksam werden zu lassen. Bei einer eventuellen Schwangerschaft, an deren Ende das Relaxin erst voll wirken muß, ist dagegen zur Unterstützung die Konzentration der Östrogene bis zur Geburt stark erhöht. (Martius) Diese können vorbereitende Reaktionen einleiten.

HISTOLOGISCHE STUDIEN AN DER SYMPHYSE

Von Hall sind eingehende Studien histologischer und metachromatischer Art gemacht worden. Es dienten ihm dabei Veränderungen an der Symphyse der Maus. Neben Unterschieden, die sich nach Versuchen mit Östradiol und Relaxin in der Anfärbbarkeit der Schnitte zeigen, (Toluidin - Blau) sieht man nach 9 tägiger Behandlung mit je 1,5 mg Östradiol vornehmlich eine Quellung der knorpeligen Grundsubstanz. Heriga und van der Meer weisen eine 1%ige Wasseraufnahme nach. Bei zusätzlicher Gabe von Relaxin werden die Chondrocyten des Symphysenknorpels größer und bekommen einen runden Kern. Sie scheinen aus dem Verband der Matrix ausgestoßen. Die im Knorpel auftretenden Hohlräume sind wahrscheinlich durch Depolymerisation der Grundsubstanz entstanden. Sie sind mit Fibroblasten, lockerem Bindegewebe und argyrophilen Fasern ausgefüllt (Hall 1954 und 1956, Todd, Kawata). Weitere Veränderungen können in den zitierten Arbeiten nachgelesen werden. Bei der kastrierten Maus scheint im Übrigen das Progesteron in jeglicher Kombination mit anderen Substanzen (Östrogene und

Relaxin) einen hemmenden Einfluß auf die Symphysenauflockerung zu haben (Zarrow 1946 und 1948).

WIRKUNG VON RELAXIN AUF DEN UTERUS

Außer der Wirkung auf die Symphyse hat man die Ansprechbarkeit des Uterus auf Relaxin geprüft. Besonderes Interesse hat dabei die Angabe gefunden, daß Relaxin die vorzeitigen Wehen des Uterus während der Schwangerschaft ruhig stelle (Posse, Mac Carthy, Erving, Laufe, Majewsky, Jennings, Wiquist). Gegen diese Auffassung sprachen wiederholte Nachprüfungen (Weinberg). Tokometrische Messungen (Kelly, Posse) und auch Experimente an isolierten Muskelfasern in vitro (Mc Gaughey et al.) ließen keinen eindeutigen Einfluß des Relaxin auf den Tonus und die Spontankontraktionen der Gebärmutter erkennen. Eichner stellte demgegenüber mit seinen Mitarbeitern fest, daß sehr hohe Gaben von Relaxin die Wehentätigkeit für mindestens zwei Stunden sistieren ließen. Er injizierte Frauen unter der Geburt 10 000 bis 70 000 und mehr Meerschweincheneinheiten. Später kam es fast immer zu einem beschleunigten und auffallend komplikationslosen Geburtsablauf. In keinem Fall kam es zu irgendeiner Verletzung für Mutter oder Kind.

Bei allen Gebärenden, die mit Relaxin behandelt worden waren, bemerkte man dabei eine erhebliche Aufweichung der Cervix, so daß ihre Grenzen rektal kaum mit Sicherheit festgestellt werden konnte. Ebenso wirksam war Relaxin bei Cervicalstenosen. Es führte zu passiver Erweiterung bis zu 4 cm im Durchmesser. Daraufhin gelang z. B. leicht eine Ausräumung des Uteruskavum. (Eichner et al.). In neueren Arbeiten wird mitgeteilt, daß die gleichzeitige Gabe von Wehenmitteln mit Relaxin die Geburtsdauer wesentlich verkürzt. Ihre Zeit ist bis zum Partus bei 89% der Primigravida um 62 Min. kürzer, bei 90% der Multigravida um 55 Min. Die entsprechende Kontrollgruppe wurde nur mit Wehenmitteln behandelt. Vorbedingung ist in allen Fällen 1.: Äußere Muttermundsweite 2-3 cm; 2.: eine gesprungene Eibläse; 3.: gute Wehentätigkeit, die durchaus mit Wehenmitteln unterstützt werden kann. Unter gleichen Bedingungen konnte Babcock durch Relaxinapplikation für den Geburtsablauf keinen Vorteil erkennen. Es fehlen auch hier entscheidende Erkenntnisse.

WIRKUNG DES RELAXIN AUF DIE CERVIX

Das vorauf erwähnte Phänomen der Cervixerweichung durch Relaxin ist auch tierexperimentell nachgeprüft worden, so z. B. bei der Kuh. Es ergab sich eine Bestätigung dafür, daß die Cervix einen der Hauptangriffspunkte des Relaxin darstellt (Graham, Dracy, Zarrow, Sikes, Heher). Auch beim kastrierten Schwein konnten mit Meßstiften mühelos Werte gemessen werden, die zwischen 0,7 - 2,9 cm im Durchmesser lagen. Relaxin wurde in steigenden Dosen verwandt. Größere Mengen führten aber nicht zu einem verstärkten Effekt sondern nur zu einem schelleren Wirkungseintritt (s. Abb. 7). Bei Anwendung von östrogenen Hormonen und Progesteron allein oder in Kombination konnte keine signifikante Cervixerweiterung beobachtet werden (Zarrow, Sikes, Neher, Zarrow, Neher, Brennan, Bullard).

MORPHOLOGIE UND FUNKTION DER CERVIX

Bevor eigene Untersuchungen angeschlossen werden, soll kurz auf die vornehmlich schwangerschaftsbedingten morphologischen Veränderungen an der Cervix bei Mensch und Nätetier eingegangen werden.

a. beim Menschen

Neuere Untersuchungen am menschlichen Gebärmutterhalskanal haben eingehende Kenntnisse vermittelt (Sieve, Carrow, Greene, Fluhmann, Levey, Danforth, Murphy, Herbut, Hellman et. al., Nesbitt, Hellman). Die Ansicht vom rein passiven Verhalten der Cervix ist verlassen worden. Heute wird die Aufgabe der Cervix darin gesehen, biologisch - dynamische Kräfte zu beantworten. Mestwerdt betont die aktive Natur der Cervixfunktion. Ihre Sonderaufgaben werden besonders augenfällig während der Schwangerschaft und unter der Geburt. Neben Hormonen und zugeführten Medikamenten beeinflußt auch das vegetative Nervensystem stark den Geburtsablauf. Sympathische Reize erhöhen den Tonus des Cervixgewebes und parasympathische setzen ihn herab. Ob die im umgebenden Bindegewebe gefundenen Muskelfasern (Langreder) eine wesentliche Bedeutung für die Verschlufunktion der Cervix haben, ist noch nicht geklärt.

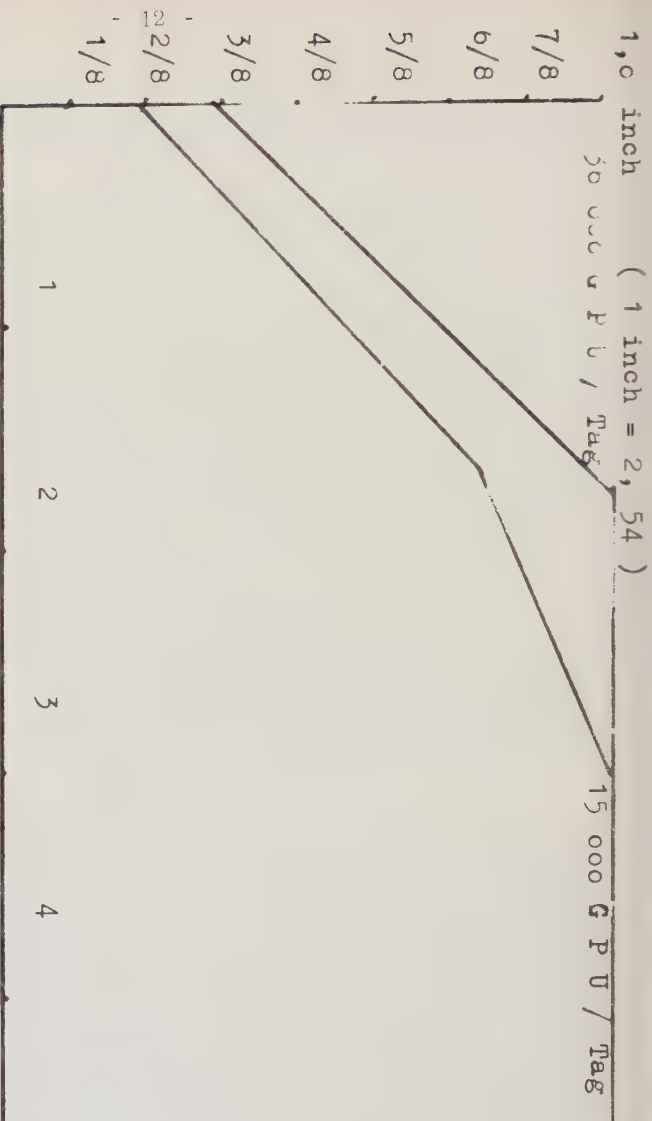


Abb. 7 : Durchmesser der Cervix beim kastrierten Schwein in inch.

7 Tage je 5 mg Stilböstrol . In den folgenden Tagen (4 Tage siehe

Abbildung) Relaxininjektionen 15 000 bzw. 36 000 G P U / Tag.

Höhere Relaxinzufuhr führt zu einer beschleunigten Wirkung, nicht zu einer Effektivverstärkung.

nach Zarrow, Neher, Sikes, Brennan, Bulard (Am. J. of Obstetr. a.

Gyn. 72, 1956 (260)

Beim Menschen beobachtet man oft schon vor Wehenbeginn eine physiologische Erweiterung des Halskanals. Sie wird als eine Vorbereitung für eine leichtere Geburtsöffnung angesehen (Neuhaus). Dabei handelt es sich nach heutigem Wissen um hormonal bedingte Veränderungen (Meinrenken), die sich im submukösen Gewebe, an den Drüsen und in geringerem Maße vielleicht am Oberflächenepithel abspielen.

Nach Epperson und seinen Mitarbeitern bestehen die Schwangerschaftsveränderungen in der Submukosa der menschlichen Cervix vornehmlich in folgenden Bildern. Bis zur Geburt nimmt die Auflockerung und Flüssigkeitsaufnahme so stark zu, daß man von einem Ödem spricht. Mit der Dauer der Schwangerschaft vermehren sich die Kapillaren in diesem Gebiet, die ursprünglich vorhandenen Gefäße werden weit und blutgefüllt. Fast regelmäßig kommt es zu einer leukozytären und lymphozytären entzündlichen Infiltration im subepithelialen Gewebsanteil (Burrows, Gosch, Hofbauer).

Die Cervixdrüsen nehmen an Zahl zu und zeigen zystische Erweiterungen sowie eine erhöhte Zellaktivität im Bild (Stieve, Carrow, Greene).

Mit den Veränderungen im Oberflächenepithel der Cervix haben sich viele Forscher beschäftigt (Auerbach, Danforth, Fluhmann, Hofbauer, Kromprecher, Limburg 1949 und 1950). Das Schleimepithel der Cervix ist nicht das ursprüngliche. In der Fetalzeit liegt die Grenze zwischen vaginalem Plattenepithel und cervikalem Zylinderepithel nicht am äußeren Muttermund sondern im Cervikalkanal. (Meyer, Henke, Lubarsch, Rosenthal, Hellman). Das Plattenepithel wird später völlig aus der Cervix verdrängt. Im späteren Leben beantwortet aber nicht das Schleimepithel sondern das ursprüngliche Plattenepithel eventuell auftretende Reize mechanischer oder hormonaler Art. Besonders studiert sind diese Vorgänge bei der Cervicitis, (Bruntsch, Burrows, Gosch), Portioerosion, (Meyer, Oeri) glandulärer Hyperplasie (Fluhmann 1953 und 1954) und vielen anderen Reaktionen am Collum und der ganzen Cervix uteri. Experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen während der Schwangerschaft und bei endokrinen Störungen haben gezeigt, daß dabei meistens Östrogene eine auslösende Rolle spielen (Selye et al., Burrows, Korenchevsky, Fluhmann, Hellman et al. Gosch). Dem auch Epidermisation genannten Prozess der Plattenepithelbildung gehen oft voraus eine vacuolige Degeneration und Zellerfall des cervikalen Schleimepithels (Meinrenken). Das nicht rückbildungsfähige echte Plattenepithel stößt zuletzt das Zylinderepithel ganz ab. Die Epidermisation wurde beim Menschen und am Laboratoriumstier sorgfältig untersucht (Koren-

chevsky, Fluhmann, Selye et. al., Burrows, Arias - Stella). Experimentell konnten oft gleiche oder ähnliche Bilder am Tiergenitale gesehen werden (Fluhmann). Man nahm früher an, zwischen Zylinderepithel und Grundhäutchen ruhten Basal- oder Reservezellen, die zu echter Plattenepithelbildung fähig seien. (Hellmann et al., Rosenthal et al.). In neuerer Zeit neigt man zu der Auffassung, es handle sich bei den beschriebenen Prozessen um Proliferation und nachfolgender metaplastischer Umwandlung des Schleimepithels, das zu Plattenepithel würde (Meinrenken, Fluhmann). Es ist bemerkenswert, daß das eigentliche Oberflächenepithel während der normalen Schwangerschaft nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle derart deutliche Veränderungen festgestellt werden, wie sie auch in oben beschriebener Weise bei nicht schwangeren Frauen beobachtet werden können (Carrow, Greene, Danforth). Es handelt sich demzufolge um Reaktionen, die sich am Cervikalkanal nicht nur während der Gravidität sondern auch bei anderen hormonalen oder mechanischen Reizen abspielen.

b. beim Nagetier

Die zur Frage stehenden Genitalorgane des Meerschweinchens bestehen wie bei allen Nagetieren aus dem "Uterus duplex" und einer Vagina. Es finden sich dementsprechend nur zwei Epithelformen.

Das Endometrium trägt kubisch bis zylindrisches Epithel und zeigt unter normalen physiologischen Bedingungen eine Schleimsekretion. Bei Verletzungen, Vitamin A Mangel oder extrem langer Zufuhr von Östrogenen, Androgenen und Choriongonadotropinen kann es mit Plattenepithelbildung antworten (Fluhmann (1954).

Das Cervicovaginalepithel beginnt wenige Millimeter oberhalb der Anfangsstücke der beiden Uteri und setzt sich kontinuierlich in die Vagina fort. Das Übergangsstück übernimmt die Verschuß und Haltefunktion. Es entspricht etwa der Cervix der menschlichen Gebärmutter. Im geschlechtsreifen Zustand des Meerschweinchens verhornt das vorhandene Plattenepithel des Cervicovaginalkanals unter dem Einfluß der östrogenen Hormone (Abb.8). Normalerweise ist die Grenze zwischen Epithel des Endometriums und dem cervicalen (verhornten Plattenepithel)scharf gezogen. Das Lumen des Cervixabschnittes ist in den beobachteten Fällen in geschlechtsreifem Zustand und nach Östrogenzufuhr immer mit Schleim und abgeschilferten Zellen angefüllt.

HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG DER WIRKUNG VON RELAXIN AUF DEN CERVICOVAGINALKANAL BEIM MEERSCHWEINCHEN

Der Einfluß des Relaxin auf besonders beanspruchte Punkte im Geburtskanal soll in eigenen Versuchsreihen am weiblichen Meerschweinchen getestet werden. Es erscheinen neben der Symphyse, auf die schon eingegangen wurde, hauptsächlich der Cervicovaginalkanal geeignet.

Methodik

Für meine Untersuchungen wurde nur Nativmaterial verwandt. Außerdem war es wichtig, Spalten, Hohlräume und das Lumen des Geburtsweges naturgetreu im Bild wiederzugeben.

12 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere rasch mit Gas getötet und sofort seziert. Wasseraufnahme ins Gewebe mußte streng vermieden werden. Soweit möglich blieben Uterus und Vagina zusammenhängend. Das gesamte Gewebe wurde sofort durch Kohlensäureschnee eingefroren und kam in einen Kälteschrank, der als Kryostat (Dittes - Duspiva) eine gleichbleibende Temperatur zwischen 15 - 26° Celsius unter Null garantiert. Außerdem befindet sich ein Reihenmikrotom nach Ninot im Kryostaten. Möglichst noch am selben Tag habe ich Stufenschnitte vom vorliegenden Material angefertigt, um einen Überblick an jeder Stelle des Geburtskanals zu erhalten. Das native Eiweiß wurde durch kurzes Erwärmen des Objektträgers denaturiert und ließ die Schnitte fest auf dem Glas haften. Sie wurden mit Hamatoxylin (Meyer) - Eosin gefärbt. Diese Behandlung gab mir die größtmögliche Sicherheit, die histologischen Präparate wahrheitsgetreu beurteilen zu können (Langreder, Strauß).

In der folgenden Übersicht ist das Vorgehen kurz aufgezeigt (Üb.2).

Zahl	Meerschweinchen 350 gr
3	Kontrolle
3	3 Tage je 5 mg Follikelhormon ⁺
4	3 Tage je 5 mg Follikelhormon, am 4. Tg 4-9000 GPU Relaxin
5	2 Tage insgesamt 3-9000 GPU Relaxin

Übersicht 2

⁺ Präparate wie auf Seite 6

Ergebnisse

Auf das Endometrium soll nicht näher eingegangen werden. Es zeigte sich im Uterusbereich bei der nur kurzen Östrogenzufuhr ein bekanntes Erscheinungsbild. Im Cervixabschnitt entstand bei der relativ geringen Stimulation durch das Follikelhormon der Eindruck einer Verdickung des Plattenepithels mit nachfolgender Verhornung, wie es oben schon erwähnt wurde.

In der folgenden Untersuchungsgruppe traten sehr augenfällige Veränderungen am Cervix - Scheidenkanal hervor. Die Tiere waren mit östrogenen Hormonen (3 Tage je 5 mg) vorbehandelt und erhielten nachfolgend 4000 - 9000 GPU Relaxin. Die entscheidenden Reaktionen lassen sich beobachten an der Weite der Lichtung, dem Epithel und am subepithelialen Bindegewebe des Cervix- und Scheidenkanals.

1. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren, die im normalen Zustand ein enges Lumen mit sternförmig angeordneten Falten aufweisen (Abb. 3), zeigt sich nun ein sehr weites Lumen. Schleim war in keinem Fall zu sehen, jedenfalls soweit es sonst in der Lichtung vorhanden ist. Die genannten Falten sind fast bis auf den Grund auseinander gedrängt.

2. Das Oberflächenepithel besitzt keine Hornlamellen, die bei intensiver allerdings längerer alleiniger Östrogenzufuhr vorhanden sind. Das ursprünglich sicher vorhandene Plattenepithel scheint zerklüftet, so daß der Eindruck eines Sägeblattes entsteht. Man kann dabei von Pseudopapillen sprechen. Das Epithel erhebt sich zapfenförmig über die Grenzlinie der übrigen Abschlußzellige, ohne daß Bindegewebsanteile mit in diese Zipfel hineinziehen. Das Gesamtbild der Cervicovaginalwand besteht aus dem Stratum basale, auf die sich einige Zellagen darauf setzen, die rundliche bis ovale Kerne aufweisen. Als letzte Schicht tritt am deutlichsten die vacuolig blasige Zellschicht hervor. Es scheint sich im Ganzen um eine Reduzierung der Gesamtdicke der Epithelschicht zu handeln. Der Vorgang ist am besten vielleicht mit einer hydropischen Degeneration zu bezeichnen, die sich in der äußersten Zellige abspielt. Dabei dürfte es sich um eine Störung im Wasserhaushalt der Epithelzellen handeln. Es treten zunächst kleinere Flüssigkeitstropfen auf, die zusammen fließen und den Kern an den Rand der Zelle drängen. Diese nimmt dabei an Umfang zu. Da die Tropfen im histologischen Bild leer erscheinen, spricht man auch von vakuoliger Degeneration (Hamperl).

3. Im subepithelialen Bindegewebe setzt sich ein Prozess deutlicher Auf-

rocknung ab. Weiße Kapillaren gewährleisten eine starke Durchsaftung des gesamten Gewebes. Die Bindegewebszellen zeigen keine ausgesprochene Form; sie sind dichtlich auseinander gedrängt. Daneben sieht man zahlreiche kompakte Zellstränge, die als Kapillarneubildungen anzusehen sind.

Die Hauptmerkmale liegen also in einer Weitung des Geburtskanals, die durch nichts von außen beeinflusst wurde. Außerdem zeigen die obersten Schichten des Plattenepithels eine vacuolige Degeneration ihrer Zellen. Der ganze Vorgang dieser Reaktionen wird unterstützt durch eine starke Durchsaftung des benachbarten Bindegewebes (Abb. 9). In keinem Fall ist eine Verhornung zu sehen, wie sie unter isolierter Östrogenstimulation aufzutreten pflegt.

Es drängt sich die Vermutung auf, daß Relaxin eine spezifische Wirkung auf die Weitung des Geburtskanals hat, und daß unter seinem Einfluß die gesamte Hornschicht im Cervicovaginalkanal abgestoßen wird. In einer letzten Serie erhielten weibliche geschlechtsreife Meerschweinchen unterschiedliche Mengen Relaxin. (3000 - 9000 GPU). Das Ergebnis läßt auf einen gewissen Antagonismus zur isolierten Wirkung der östrogenen Hormone schließen. Jedenfalls trifft das in unserem Fall für die Verhornung am Cervix - Vaginalkanal beim Meerschweinchen zu. Bei allen Tieren zeigte sich im Geburtskanal eine maximale Weite. Die Hornlamellen waren durchweg schon vollständig abgestoßen. Die Wand trug wieder wenige Lagen hoher Zellen, die als Abschlus manchmal ein Schleimepithel aufweisen, wie es etwa auch bei juvenilen Meerschweinchen zu sehen ist; bei diesen ist allerdings das Lumen eng zusammengefallen. Das Bindegewebe ist dort auch vollkommen reaktionslos.

Den Einfluß des Relaxin zeigt die wiedergegebene Abbildung 10 besonders deutlich. Der gesamte Geburtsweg ist weit geöffnet. Die Lichtung ist angefüllt mit großen Mengen abgestoßener Hornlamellen. Dazwischen liegen reichlich von der Wand abgetrennte Plattenepithelien. Die Desquamationsgrenze liegt jedoch nicht genau an der Grenze zwischen Hornschicht und Plattenepithel. Die Ablösung geht vielmehr so vor sich, daß sich ganze Zellagen gleichzeitig mit den Schuppen von ihrer Unterlage abheben. Sie lagern mit diesen fest zusammen. Es muß angenommen werden, daß mit diesem Vorgang eine rasche Verminderung der Epitheldicke erreicht werden kann. Das subepitheliale Bindegewebe ist in diesen Fällen wieder stark aufgedockert und durch die Vergrößerung der Lichtung fast ganz aufgebraucht. Die Kapillaren sind weit.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ausführungen von Dewar u. Mitarb., die mit nur 2,5 GPU Relaxin eine potenzierte Wirkung der Östrogene auf die Verhornung der vaginalen Wände festgestellt haben wollen.

ZUR WIRKUNG VON RELAXIN AUF DAS KOLLAGENE BECKENGeweBE

Auf die Bedeutung der Beckenbänder für den reibungslosen Geburtsvorgang wies Langreder vor wenigen Jahren hin. Er stellte histologische Unterschiede im kollagenen Beckengewebe vor und während der Schwangerschaft heraus, wobei eine Auflockerung und unscharfe Fibrillenzeichnung in den untersuchten Ligg. sacrospinosa besonders auffiel. Eine eindeutige Klärung über die Ätiologie dieses Vorganges konnte nicht gegeben werden. Als chemische Simulationen stehen zur Diskussion:

1. Die Sexualhormone (Sellheim) 2. aktivierende Fermente, etwa Hyaluronidase, 3. andere Hormone, die nicht klar zu den bisher so genannten Geschlechtshormonen gehören. Hier wäre an Relaxin zu denken. Es kämen außer mechanischen auch noch andere Faktoren in Betracht. Denabem wäre an eine Kombination oben genannter Wirkstoffe zu denken, die Wolf als "weichmachende Substanzen" bezeichnet, ohne daß etwas vorweggenommen wäre. Eine starke Durchblutung und Durchsaftung des Gewebes dürfte Voraussetzung für diese Reaktionen sein und sind im Geburtskanal nachgewiesen (Runge, Riehm).

Wie allgemein bekannt ist, besteht das kollagene Gewebe aus parallel verlaufenden Fibrillen, die zusammenhängende Faserbündel bilden. Die Fibroblasten liegen, wenn sie ihre Tätigkeit als Grundsubstanzbildner eingestellt haben, mit ihren länglichen, chromatinreichen Kernen den Bündeln an. Man nennt sie Schlummerzellen, weil sie ihre Tätigkeit jederzeit wieder aufnehmen können, oder auch Fibrocyten. Das kollagene Fasergewebe bildet die Hauptmasse der Bänder, Sehnen, Aponeurosen und Fascien. Aber auch im Knochen und Knorpel nehmen sie am Aufbau teil. So besteht z. B. der hyaline Knorpel zu 41 % aus kollagenen Fasern (Watzka). Auf die Veränderungen im Symphysenknorpel durch den Einfluß des Relaxin wurde bereits hingewiesen.

Zur Fragestellung wurde aus dem vorhandenen Versuchsmaterial gleichzeitig mit der Anfertigung der Cervixschnitte eine Serie histologischer Bilder

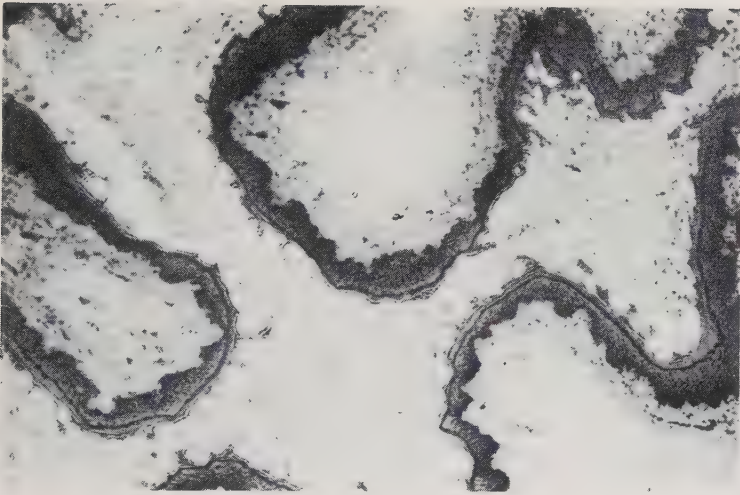


Abb. 8 a : Cervicovaginalkanal. Vergr. 44 fach.

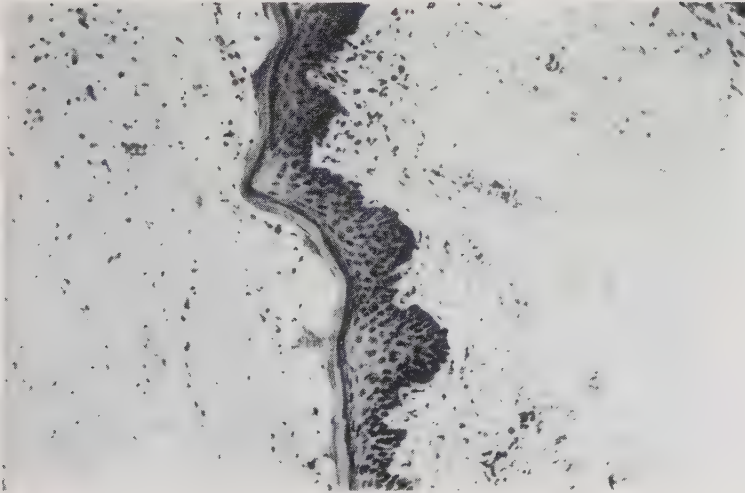


Abb. 8 b : Cervicovaginalkanal. Vergr. 125 fach.
 Auf beiden Bildern unbehandeltes Meerschweinchen, 350 gr.
 Färb. : Hämatox. - Eosin.
 Das Lumen ist eng, mit Schleim und abgeschilferten Zellen
 angefüllt.

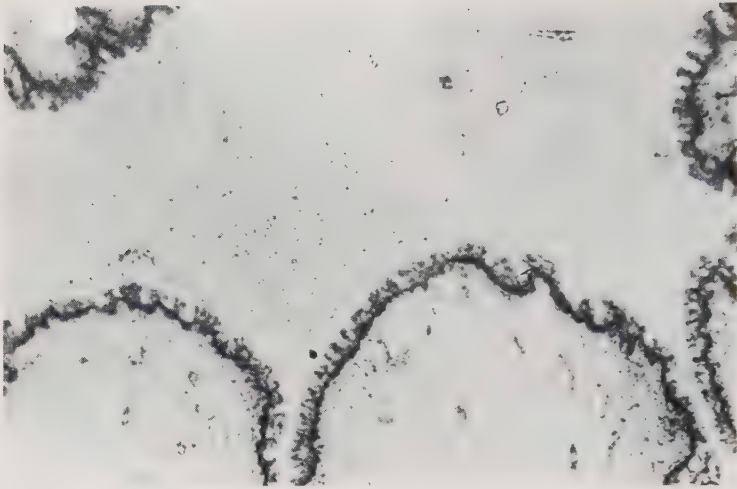


Abb. 9 a : Cervicovaginalkanal. Vergr. 44 fach.

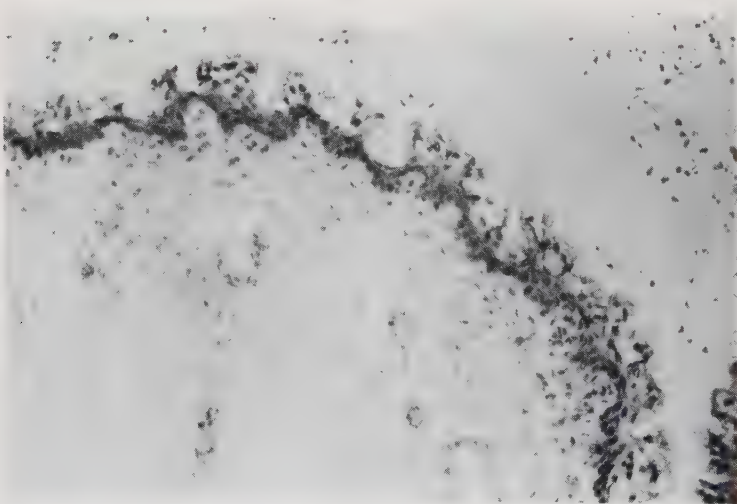


Abb. 9 b : Cervicovaginalkanal. Vergr. 125 fach.

Auf beiden Bildern behandeltes Meerschweinchen, 350 gr.
 3 Tage je 5 mg Östradiol, am 4. Tag 6000 GPU Relaxin. Färb.
 wie Abb. 8. - Mit Vorbehandlung durch Östradiol zeigt sich nach
 Relaxinapplikation ein weites, optisch leeres Lumen. Die Hornlamel-
 len sind abgestoßen, die Epitheldecke zahnförmig reduziert. Im Binde-
 gewebe weit gestellte Gefäße.

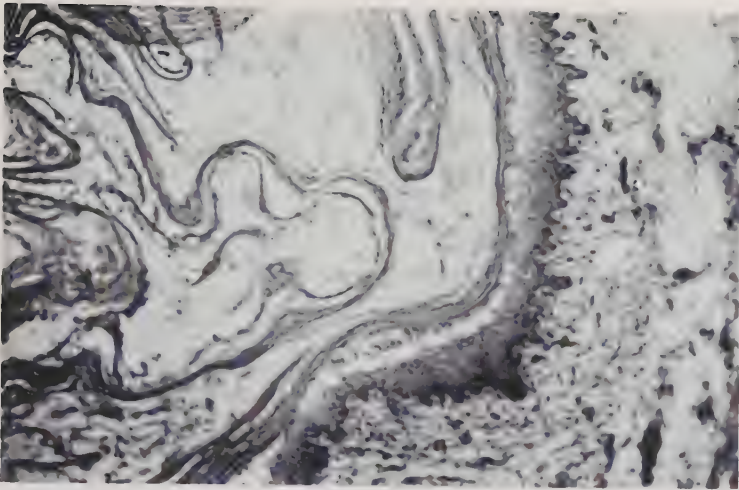


Abb. 10 a : Cervicovaginalkanal. Vergr. 44 fach.

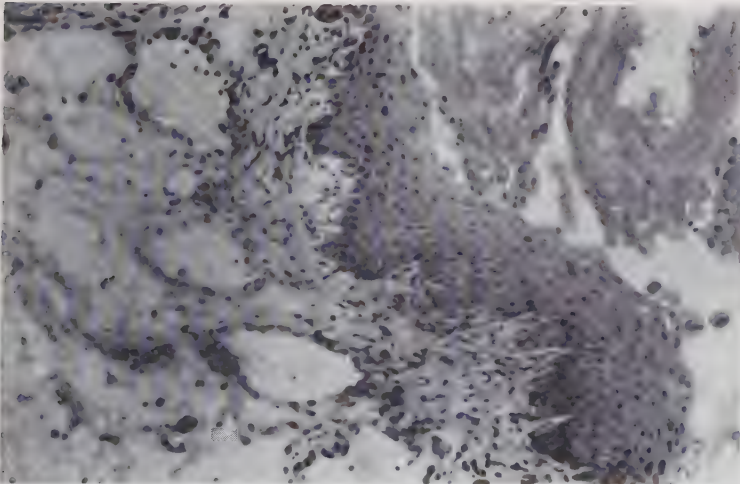


Abb. 10 b : Cervicovaginalkanal. Vergr. 125 fach.
 Auf beiden Bildern behandeltes Meerschweinchen 400 gr. 2 Tage
 insgesamt 9000 GPU Relaxin. Nach alleiniger Relaxingabe sieht
 man einen maximal geöffneten Geburtskanal. Die Hornlamellen
 werden gleichzeitig mit Epithellagen von der Wand gelöst.



Abb. 11 a : Lig. sacrospinosa Vergr. 44 fach.

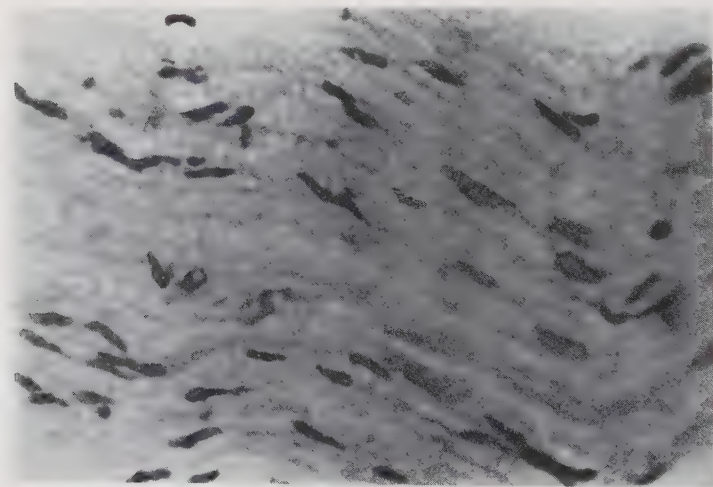


Abb. 11 b : Lig. sacrospinosa Vergr. 125 fach.
Auf beiden Bildern unbehandeltes Meerschweinchen, 350 gr.
Färb.: Hämatox.-Eosin. Straffe Faserstruktur, chromatin-
reiche Mastzellen.

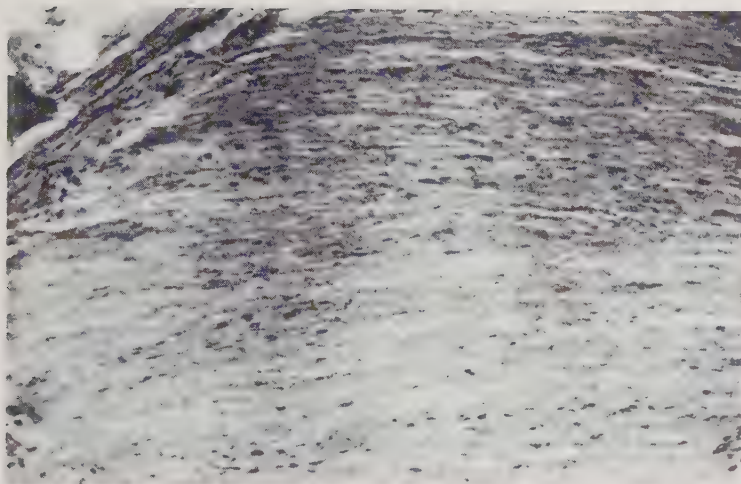


Abb. 12 a : Lig. sacrospinale. Vergr. 44 fach.

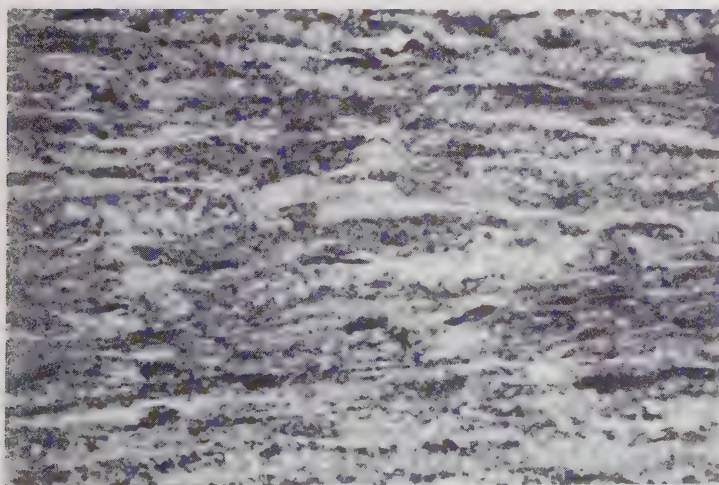


Abb. 12 b : Lig. sacrospinale. Vergr. 125 fach.
Auf beiden Bildern behandeltes Meerschweinchen, 350 gr. 3 Tage
je 5 mg Östradiol, am 4. Tag 9000 GPU Relaxin. Färb. wie Abb. 11.
Nach kombinierter Gabe von Östradiol und Relaxin sieht man am
dargestellten Band einen Strukturverlust mit Verbreiterung der in-
terstitiellen Räume und Untergang von Zellkernen.

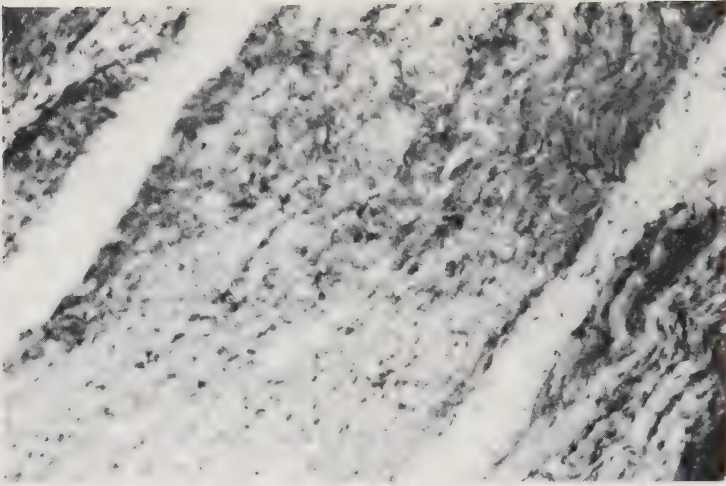


Abb. 13 a : Lig. sacrospinosum. Vergr. 44 fach.

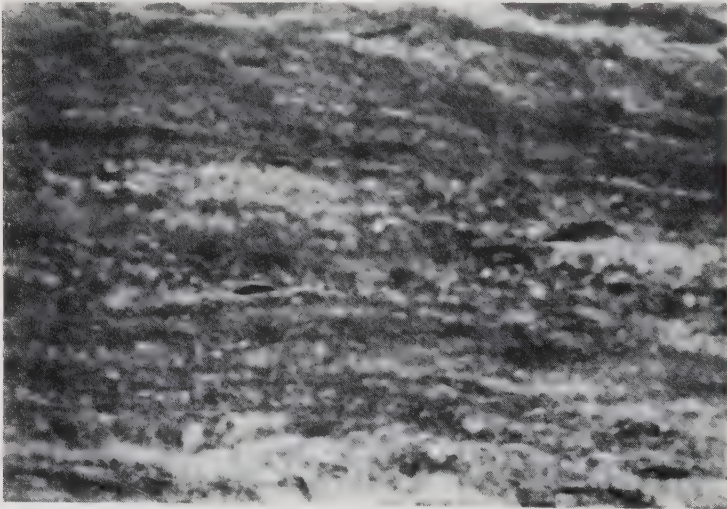


Abb. 13 b : Lig. sacrospinosum. Vergr. 125 fach.
 Auf beiden Bildern behandeltes Meerschweinchen, 350 gr. 2 Tage
 insgesamt 9000 GPU Relaxin. Färb. wie Abb. 11. - Nach alleiniger
 Relaxinapplikation zeigen sich ähnliche Strukturveränderungen in den
 kollagenen Bändern wie mit Östrogenvorbehandlung in Abb. 12.

aus den Ligamenta sacrospina hergestellt. Das Gewebe wurde sofort nach dem Tod der Tiere mit Kohlensäureschnee gefroren und noch am gleichen Tage im Kryostaten verarbeitet. Schnitt und Färbetechnik ist in allen Fällen die gleiche gewesen. Wasseraufnahme wurde peinlichst vermieden.

Die Ergebnisse deuten an, daß es scheinbar nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, ob eine Östrogenbehandlung vorausging oder nicht. Man sieht auf beiden wiedergegebenen Bildern, daß die straffe Struktur der Bänder verloren gegangen ist (Abb. 12 und 13). Die Fibrillen sind grob granuliert und erscheinen teilweise zerbrochen. Die interstitiellen Räume sind verbreitert. Man darf dabei annehmen, daß eine starke Wasseraufnahme statt hat. Besonders augenfällig ist die kontrastarme Darstellung der Kerne. Teilweise scheinen sie zugrunde gegangen zu sein. Im Ganzen bietet sich offensichtlich das Zustandsbild ihres Unterganges dar. Sie verdämmern und sind mit ihrem Material im umgebenden Gewebe aufgenommen. Zieht man beide Bilder in Vergleich, so muß man annehmen, daß bei diesem Vorgang dem Relaxin die Hauptwirkung zukommt.

Als Ursache einer Bänderweichung beim Menschen scheidet das Follikelhormon mindestens als einziger Faktor aus. Weder bei glandulär cystischer Hyperplasie noch nach längerer Zufuhr östrogenen Hormone ließ sich eine stärkere Auflockerung der sacrospinalen Bänder herbeiführen (Langreder).

Man möchte nach den vorgenommenen Versuchen und Ergebnissen annehmen, daß Relaxin eine spezifische Wirkung auf bestimmte Gewebselemente hat, die sich je nach Angriffsort auf eigene Weise äußert.

DIE WIRKUNG VON RELAXIN AUF

a. die Brustdrüse

Gemeinsam mit der Verabreichung von Östradiol und Progesteron verstärkt Relaxin das Wachstum der drüsigen Anteile der Mamma. Kastrierte Mäuse lassen den gleichen Effekt erkennen. Die Gabe von Östadiol oder Progesteron allein bringt ein negatives Ergebnis. Die Gegenwart der Hypophyse scheint für ihre Ausbildung und Reifung allerdings eine "conditio sine qua non" zu sein. Bei ihrem Fehlen bleibt jede Reaktion an der Milchdrüse aus (Hamolsky, Sparrow, Smith).

b. die Diurese und zelluläre Blutzusammensetzung

Recht eindeutige Ergebnisse scheinen über die antidiuretische Wirkung des Relaxin vorzuliegen. Die Mindestmenge, die Erfolg verspricht, liegt um 250 GPU. (Abramson et al. 1944). Zu vermerken ist, daß die Quelle der Relaxingewinnung dabei von Bedeutung ist. So hat die Substanz, die aus dem Serum schwangerer Kaninchen gewonnen wurde, den stärksten Erfolg. In dieser Sicht auftretende unterschiedliche Reaktionseffekte sind bereits angedeutet worden (Zarrow 1947 und 1949). Die Untersuchung über die antidiuretische Relaxinwirkung lenkte das Augenmerk auf die zellulären Blutkonzentrationen und seine quantitative Zusammensetzung. Der abnorme Gehalt der einzelnen Blutfaktoren ließ einen Vergleich mit der Schwangerschaftsanämie zu (Newxomer). Man beobachtete einen Abfall des Hämatokritwertes um 33 %, Verminderung der Erythrocytenzahl und eine Zunahme der Reticulocyten. Der Abbruch der Behandlung normalisierte die Werte in kurzer Zeit (Zarrow 1950).

Toxizität

Soweit bis heute bekannt, scheint Relaxin trotz seiner Eiweiseigenschaft eine weitgehend ungiftige Substanz zu sein. In den vorauf erwähnten Experimenten am Menschen wie an Versuchstieren wurde nie eine toxische Reaktion beobachtet. Bestätigung findet diese Auffassung ebenfalls durch zwei Untersuchungsreihen von Zarrow und Money, (1946), die einmal bis 40.000 GPU Relaxin/kg Körpergewicht bei Mäusen subkutan verabreichten. Weder nach subkutaner noch bei intravenöser Injektion zeigten die Tiere ein suppektes Verhalten. Bei meinen eigenen Experimenten an Meerschweinchen wurde Relaxin reaktionslos vertragen.

ZUSAMMENFASSUNG

Ein kurzer Literaturüberblick zeigt die Stellung des Relaxin in der Reihe der bekannten Hormone. Verfasser geht auf seine Wirkung im Geburtskanal des Meerschweinchens ein.

Zur Untersuchung stehen:

1. Die Symphyse: Die mit östrogenen Hormonen kombinierte Verabreichung von Relaxin hat den schnellsten und stärksten Effekt auf die Erwei-

chung und Erweiterung des Symphysenspaltes. Die alleinige Relaxinapplikation hat einen geringeren und oft unsicheren Erfolg.

2. Der Cervicovaginalkanal: Die Kontrollaufnahmen zeigen ein sternförmiges, enges Lumen, dessen Wand Plattenepithel trägt. Dieses antwortet auf die Zufuhr von Östrogenen mit Verhornung, die aber auch beim geschlechtsreifen Tier mit normaler Hormonkonzentration meistens vorhanden ist.

Relaxin allein weitet den Geburtskanal maximal und bewirkt eine vollständige Desquamation der Cervicovaginalwand. Der Kapillarisations- und Durchsaftungserfolg des Relaxin wird durch das Follikelhormon verstärkt.

3. Die Ligg. sacrospinosa: Die Beckenbänder zeigen nach Relaxingabe beim Meerschweinchen den Verlust der straffen, gewellten Struktur. Die Fibrillen erscheinen grob branuliert; die Zellkerne verdämmern. Es entsteht im Ganzen das Zustandbild des Zellunterganges mit starken Auflockerungserscheinungen weiter Gewebsteile.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abramowitz, A. A. Money, W. Endocrinolgy, 34 (103) 1944
Zarrow, M. X. Talmage, R.
Kleinhotz, L. H. Hisaw, F. L.
2. Abramson, D. Roberts, S. M. Relaxation of the pelvic joints in pregnancy Surg. Gynec. Obstetr. 58 (595) 1934
Wilson, P.
3. Abramson, D. Hurwitt, L. Relaxin in human serum as a test of pregnancy 65 (335) 1937 Surg. Gynec. Obstetr.
4. Albert, A. Money, W. L. Methods for concentration of relaxin from blood serum and urine. Endocrinolgy 38 (56) 1946)
5. Allen, E. Doisy, E. A. Untersuchungen über Hormone des Ovariums. J. Amer. Med. Assoc. 81 (319) 1923
6. Arias - Stella, J. Abnormal endometrium changes induced in the rat Arch. of Pathol. 60 (49) 1955
7. Auerbach, S. H. Pund, E. R. Squamous metaplasia of the cervix uteri 49 (207) 1945 J. Amer. Obstetr. Gynec.
8. Babcock, R. Peterson, J. H. Relaxin - its effect on electively induced labor. J. Amer. Obstetr. Gynec. 1 (33) 1959
9. Bauer, W. Klinische Ergebnisse der Therapie mit Follikelhormon. Ztrbl. Gynäk. 40 (1682) 1940
10. Belz, H. Die Anwendung der Hyaluronidase in der Geburtshilfe. Therapie der Gegenwart 98 (105) 1959
11. Brouha, L. Compt. Rend. Soc. Biol. 113 (406) 1933
12. Brouha, L. Desclin, L. Arch. Int. Pharmacodynamie 48 (147) 1934
13. Bruntsch, K. H. Beitrag zur Erscheinung der sogenannten Plattenepithelknötchen in der hyperplastischen Korpusschleimhaut. Geburtsh. u. Frauenheilk. 10 (944) 1950

14. Bösch, K. Käser, O. Klinische Prüfung eines synthetischen
Oxytocin *Gynäcologia* 141 (228) 1956
15. Burrows, H. Leucocytic invasion accompaniment
of the epithelia metaplasia. *J. of Pathol.*
41 (43) 1935
16. Butenandt, A. Browne, P. S. L. Untersuchungen über das weibliche Sexu-
alhormon Hoppe - Seylers *Z.* 216 (49)
1933
17. Butenandt, A. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der
Sexualforschung. *Wien. Klin. Wschr.* 47
(877) 1934
18. Carrow, L. A., Greene, R. R. *J. Amer. Obstetr. Gynec.* The epithelia
of the pregnant cervix 61 (50) 1951
19. Mc Carthy, J. J., Erving, H. W. Preliminary report on the use of relaxin
Laufe, E. L. *J. Amer. Obstr. Gynec.* 74 (134) 1957
20. Chamberlain, W. E. Radium Therapy *J. Amer. Roentgenol.*
24 (621) 1930
21. Clauberg, C. Innere Sekretion der Ovarien und der
Plazenta Leipzig 1937; u. *Klin. Wschr.*
10 (1931) 1949
22. Corner, G. W., Allen, W. M. *J. Amer. Physiol.*
88 (1929)
23. Courier, R. Bulletin Acad. Med.
125 (230) 1941
24. Courier, R., Kehl, R. Compt. rend. soc. bio.
128 (188) 1938
25. Crelin, E. S., Levin, J. Endocrinology 57 (730) 1955
26. Dessau, F. Acta Brevia Neerland. *Physiol.*
Pharmacol. - Microbiol. 5 (1) 1935
27. Danforth, D. N. *J. Amer. Obstetr. Gynec.*
60 (985) 1950

28. Dewar, A. D., Hall, K. J. Physiol. Proc. Phys. Soc. 105 (37) 1946
29. Eichner, E., Walter, Ch. Relaxin, The third ovarian hormone: its
Goodman, M., Stanley, P. experimental use in women.
J. Amer. Obstetr. Gynec. 71 (1035) 1956
30. Elftman, H. O. J. Amer. Anat.
51 (307) 1932
31. Epperson, J. W. W. The morphological changes in the cervix
Hellman, L. M., Galvin, G. A. during pregnancy, including intraepi-
Tusby, T. thelial carcinoma. J. Amer. Obstetr. Gynec.
61 (50) 1951
32. Fels, E. Zur Frage des Corpus Luteum Hormons und
seines spezifischen Tests
Ztrbl. Gynäk. 9 (514) 1931
33. Felton, L. C. Frieden, E. H. The effects of ovarian extracts upon activi-
ty of the guinea pig uterus in situ
J. Pharmacol. Exper. Therap. 107 (160)
1953
34. Fevold, H. L. Hisaw, F. L. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
Meyer, R. K. 27 (604) 1930 u. 28 (606) 1930
35. Fick, R. Anat. Anzeiger 19 (302) 1901
36. Fluhman, C. F. A clinical and histopathologic study of
lesions of the cervix uteri during pregnan-
cy J. Amer. Obstetr. Gynec. 55 (133) 1948
37. Fluhman, C. F. Comparative studies of squamous meta-
plasia of the cervix uteri and endometrium
J. Amer. Obstetr. Gynec. 68 (1447) 1954
38. de Fremery, P. Kober, S. Acta Brevia Neerland. Physiol.
Tausk, M. Pharmacol. Microbiol. 1 (146) 1931
39. Frieden, E. H., Verlardo, J. T. Effects of relaxin upon decidual reac-
tions in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
81 (98) 1952
40. Frieden, E. H., Hisaw, F. L. The biochemistry of relaxin
Recent Progress in Hormone Research 8
(33) 1953

56. Hellman, L. M., Rosenthal, A. H. Faktoren, die die Zellproliferation
Kistner, R. W., Gordon, R. der Cervixepithelien bewirken
J. Amer. Obstetr. Gynec. 67 (899) 1954
57. Henke, F., Lubarsch, O. Weibliche Geschlechtsorgane, Uterus, Tu-
ben in Handbuch der speziellen pathologi-
schen Anatomie und Histologie Bd. VII
Springer Verlag 1930
58. Herrick, E. H. Anat. Record 39 (193) 1928
59. Hisaw, F. L. Experimental relaxation of the pubic liga-
ment of the guinea pig. Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 23 (661) 1926 und Phisol.
Zool. 2 (59) 1929
60. Hisaw, F. L., Zarrow, M. X. Anat. Record 84 (456) 1942
Talmage, R. V. N.,
Abramowitz, A.
61. Hisaw, F. L. Zarrow, M. X. The physiology of relaxin in Vitamines
and hormones New York, Academic Press.
Irc. 8 (151) 1951
62. Hisaw, F. L., Zarrow, M. X. Endocrinology 34 (122) 1944
Money, W. L., Talmage, R. V. L.
63. Hisaw, F. L., Zarrow, M. X. Endocrinology 34 (122) 1944
Money, W. L., Talmage, R. V. L.
64. Hertz, C. C. Rev. Franc. Gynec. 33 (1938)
65. Hofbauer, J. Epithelia proliferation in the cervix uteri
during pregnancy and its clinical implica-
tions J. Amer. Obstetr. Gynec. 25
(779) 1933
66. Hall, K. Quart. J. Exptl. Physiol. 35 (65) 1949
67. Kelly, J. V., Posse, N. The hormone relaxin in labor Obstetr.
and Gyn. (Stockholm) 8 (531) 1956
68. Kelly, J. V., Posse, N. The hormone relaxin in labor Obstetr.
and Gyn. (Stockholm) 8 (531) 1956

69. Kliman, B. , Salhanick, H. S. Endocrinology 53 (391) 1953
Zarrow, M. X.
70. Kliman, B. , Salhanick, H. A. A comparison of the response of the pubic
Frieden, E. H. , Hisaw, F. L. symphysis of the mouse and guinea pig
to extracts of pregnant sow ovaries
Endocrinology 53 (402) 1953
71. Korenchevsky, V. , Dennison, M. Histological changes in the organs
of rats injected with oestrone alone or
simultaneously with oestrogen and testi-
cular hormone
J. of pathol. 41 (323) 1935
72. Kromprecher, E. Basalzellen, Metaplasie und Regenera-
tion Beitrag. Pathol. Anat. 72 (163)
1924
73. Laforet, C. C. Die innere Sekretion des Uterus Santiago
260 1939
74. Lang, F. J. , Haslhofer, L. Arch. Surg. Gynec. 25 (870) 1932
75. Langreder, W. Die Auflockerung der Ligamenta sacro-
spinosa und sacrotuberosa sowie ihre Be-
deutung für die Geburtsmechanik und
gynäkologische Diagnostik und Thera-
pie. Z. Geburtsh. Gynäkol.
141 (3) 1954
76. Langreder, W. , Strauß, G. Beschleunigung und Verbesserung der
gynäkologisch histologischen Diagnostik
durch Schnellschnitt im Kryostaten
Ztrbl. Gynäkol. 23 (889) 1957
77. Limburg, H. D. Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms
Stuttgart, G. Thieme Verlag 1950
78. Limburg, H. , Thomsen, K. Das Adenocarcinom des Collum uteri
Stuttgart, G. Thieme Verlag 1949
79. Lösckke Arch f. Gynäkol. 96 (525)
80. Lukas, K. H. Die psychologische Geburtserleichterung
Friedrich-Karl Schattauer Verlag Stutt-
gart 1959

82. Lundquist, A., Heyman, J. The symphysis pubis in pregnancy and partu-
tion Acta Obstetr. Gynec. Scandinavia
12 (191) 1932
83. Lynch, F. W. The pubic articulations during pregnancy
Surg. Gynec. Obstetr. 30 (575) 1920
84. Le Gallois Zit. nach Marois, M. Compt. rend. de
l' Assoc. des Anat. 1949 (467)
85. Marder, S. N., Money, W. L. Concentration of relaxin in the blood se-
rum of pregnant and post partum rabbits
Endocrinology 34 (115) 1944
86. Martius, H. Lehrbuch der Geburtshilfe
G. Thieme Verlag Stuttgart 1956
87. Massenbach, W. Frhr. von Wirkung von männlichen und weiblichen
Sexualhormonen auf die Symphyse kastrier-
ter Meerschweinchen. Ztrbl. Gynäkol. 67
(905) 1943
88. Mc Gaughey, H. S., Corey, E. L. An evaluation of the action in iso-
Thornton, W. N. lated human uterine muscle and cervical
tissue in vitro J. Amer. Obstetr. Gynec.
75 (23) 1958
89. Majewsky, J. T., Jennings, T. A uterine relaxing factor for premature
labor J. Amer. Obstetr. Gynec. 5 (649)
1955)
90. Meinrenken, H. Die Cervixveränderungen in der Schwanger-
schaft Arch. Gynäkol. 187 (501) 1956
91. Mestwerdt, G. Die Funktion der Cervix in der Geburtsmo-
torik Ztrbl. Gynäkol. 76 (1377) 1954
92. Möhle, R. Hormonale Auflockerung und Verbreiterung
der Symphyse beim nichtgraviden Meer-
schweinchen Ztrbl. Gynäkol. 57 (391)
1933
93. Morari, M. Beitrag zur Frage der Latenzzeit des Ober-
flächenkarzinoms und zur Altersverteilung
des Kollumkarzinoms
Wien. Med. Wschr. 106 (1031) 1956

94. Morton, D. J. Human locomotion and body form
William & Wilkins Company, Baltimore
1952
95. Meyer, R. Die Erosion und Pseudoerosion des Er-
wachsenen Arch. Gynäkol. 91 (658)
1910
96. Murphy, E. J., Herbut, O. H. The uterine cervix during pregnancy
J. Amer. Obstetr. Gynec. 59 (384) 1950
97. Meyer, R. Über Epidermoidalisierung an der Por-
tion vaginalis uteri nach Erosion, an
Cervixpolypen und in der Cervixschleim-
haut Ztrbl. Gynäkol. 47 (946) 1923
98. Nessbitt, R. L. E. Hellman, L. M. The histopathology and cytology of
the cervix in pregnancy
Surg. Gynec. Obstetr. 94 (10) 1952
99. Neuhaus Die Eröffnung des Zervikalkanals am En-
de der Schwangerschaft
Ztrbl. Gynäkol. 45 (1793) 1953
100. Newcomer, J. S. Endocrinology 30 (182) 1947
101. Oeri, R. Ztrbl. Geburtsh. 57 (384) 1906
102. Posse, N. Nord. Med. Schwedisch. 57 (677)
1957
103. Putschar, W. Entwicklung, Wachstum und Pathologie
der Beckenverbindungen beim Menschen
G. Fischer Verlag, Jena 1931
104. Regad, J. G. Compt. rend. Soc. Franc. Gynec.
8 (1938)
105. Riehm, H. Das Bindegewebe der Vagina während
und nach der Geburt. Arch. Gynäkol.
179 (145) 1951
106. Rosenthal, A. H., The epithelia changes in the fetal cer-
vix, including the role of the reserve
cells J. Amer. Obstetr. Gynec. 64
Hellman, L. M. (260) 1952

107. Rothman, E. D., Bentley, W. G. The use of relaxin in accelerating
Floyd, W. S. the first stage of labor
J. Amer. Obstetr. Gynec. 1 (38) 1959
108. Runge, H. Die plastische Geburtsdehnung der Vagina
Arch. Gynäkol. 122 (603) 1924
109. Schrank Zur Frage der wehenauslösenden Wirkung
des Follikelhormons beim Kaninchen
Ztrbl. Gynäkol. 15 (620) 1940 und
44 (1864) 1940
110. Sellheim, H. Die normale Geburt
Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des
Weibes Bd. VII (1)
111. Sellheim, H. Auswirkungen der schonenden Geburtshilfe
für die Praxis und das Volksleben
Arch. Frauenhk. Konstitutionfshg. 17
(185) 1931
112. Selye, H., Thomsen, D. L. Metaplasia of uterine epithelium produced
Collip, J. B. by chronic östrin administration
Nature (London) 135 (65) 1935
113. Shettles, L. B. Der Cervikalcyclus beim Menschen Ge-
burtsh. Frauenheilk. 12 (1) 1952
114. Sievers, K., Schenz, H. Experimentelle Untersuchungen zur Frage
der Wehenerregung durch Follikelhormon
Ztrbl. Gynäkol. 36 (1522) 1940
115. Smith, T. C. Personal Communications 1950
116. Smith, T. C. The actions of relaxin on mammary de-
velopment and gland growth in the rat
Endocrinology 54 (59) 1954
117. Snelling, F. G. Sacro - Iliac joints in obstetrics and
gynecology. J. Amer. Obstetr. Gynec.
69 (1759) 1917
118. Stieve, H. Berichte aus gynäkologischen Gesellschaf-
ten Mitteldeutsche Gesellschaft für Geburts-
hilfe und Gynäkologie vom 9.11.1924
Ztrbl. Gynäkol. 9 (1925)

119. Stieve, H. Die regelmäßigen Veränderungen der menschlichen Gebärmutter in Abhängigkeit der Follikelreifung und des Gelbkörpers.
Z. mikroskop.-anat. Fschg. 6 (351) 1926
120. Stieve, H. Die Veränderungen der menschlichen Cervix während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett Z. mikroskop.-anat. Fschg. 11 (291) 1927
121. Stieve, H. Muskulatur und Bindegewebe des Uterus während der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett Z. mikroskop.-anat. Fschg. 17 (371) 1929
122. Tenny, B., Parker, F., Robbins, S. L. Experimental evidence for the existence of a hormone
J. Amer. Obstetr. Gynec. 75 (656) 1958
123. Todd, T. W. J. Amer. Anat. 31 (1923)
124. Thoms, H. Relaxation of the symphysis pubis in pregnancy J. Amer. Med. Assoc. 106 (1364) 1936
125. Ulfelder, H. The mechanisms of pelvic support in women. Deductions from a study of comparative anatomy and physiology of the structures involved J. Amer. Obstetr. Gynec. 72 (856) 1956
126. Watzka, M. Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen
Friedrich-Karl Schattauer Verlag 1957 (19)
127. Wehefritz, E., Gierhake, E. Über die Spezifität des weiblichen Sexualhormons Ztrbl. Gynäkol. 1 (16) 1931
128. Weinberg, A. An X-Ray pelvimetric study of relaxin extract in pelvic expansion
Surg. Gynec. Obstetr. 103 (303) 1956

129. Wenner, R. Grundriss der gynäkologischen Endokrinologie B. Schwabe & Co. Basel 1952
130. Wqvist, N., Paul K. G. Inhibition of spontaneous uterine motility in vitro as a bioassay of relaxin
Acta endocrinol. (Kbh.) 29 (135) 1958
131. Zarrow, M. X. Endocrinology
42 (129) 1948
132. Zarrow, M. X. Relaxin content of blood, urine and other tissues of pregnant and post partum guinea pig
Proc. Soc. Epytl. Biol. Med. 66 (489) 1947
133. Zarrow, M. X. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 71 (705) 1949
134. Zarrow, M. X. Ph. D. Thesis,
Harvard University 1947
135. Zarrow, M. X., Zarrow, L. G. Anemia in the rabbit during pregnancy and following treatment with water soluble ovarian extract
Endocrinology 52 (424) 1953
136. Zarrow, M. X., Holmstrom, E. G., Salhanick, H. A. The concentration of relaxin in the blood serum during pregnancy
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 15 (22) 1955
137. Zarrow, M. X., Neher, D., Brennan, D. M., Bullard, J. F. Dilation on the uterine cervix of the sow following treatment with relaxin
J. Amer. Obstetr. Gynec. 72 (260) 1956
138. Zarrow, M. X., Sikes, D. Changes in the uterine cervix of the sow following treatment with relaxin
J. Amer. Physiol. 179 (688) 1954
139. Zarrow, M. X., Rosenberg, B. Sources of relaxin in the rabbit
Endocrinology 53 (593) 1953

LEBENS LAUF

Als jüngster Sohn meiner Eltern wurde ich am 27. September 1933 in Oberhausen-Sterkrade geboren. Mein Vater war Reichsbahnsekretär und starb im letzten Jahr des II. Weltkrieges. Wenig später wurde unser Eigentum durch Bomben zerstört. Heute ist Vreden/Westf. meine zweite Heimat. Im Jahre 1955 legte ich in Borken, einer Nachbarstadt die Reifeprüfung ab. Gleich darauf begann ich mit dem Medizinstudium in Mainz, wo ich nach vorgeschriebener Zeit meine ärztliche Vorprüfung bestand. Augenblicklich befinde ich mich im 9. Studiensemester und hoffe hierselbst das Staatsexamen machen zu dürfen.

